



隨身課堂

《药物分析》

## 第十二章 喹啉及青蒿素类抗疟药物的分析

药学系 药学教研室 刘燕老师



# 学习目标

- 1.掌握喹啉类药物的结构、性质和分析测定方法
- 2.熟悉喹啉类药物和青蒿素类药物的鉴别试验、有关物质的特点
- 3.了解喹啉类药物和青蒿素类药物的含量测定方法。



# 教学内容

## （一）喹啉类药物的分析

- 1.基本结构与主要化学性质 碱性、旋光性，紫外吸收
- 2.鉴别试验 **绿奎宁反应**；紫外分光光度法；红外分光光度法；硫酸盐的鉴别等
- 3.有关物质检查硫酸奎宁中有关物质检查，包括酸度、氯仿-乙醇中的不溶物、其他金鸡纳碱等。磷酸咯萘啶中有关物质的检查，包括酸度、水中不溶物、氯化物、甲醛、四氢吡咯等。
- 4.含量测定 **非水酸碱滴定法**，注意摩尔比

## （二）青蒿素类药物的分析

- 1.结构与理化性质氧化性、旋光性，水解性、紫外吸收
- 2.鉴别试验 **氧化反应**（碘化钾试液—淀粉），**羟肟酸铁反应**、香草醛-硫酸反应和红外光吸收图谱特征进行鉴别
- 3.杂质检查 ChP2010青蒿素有关物质检查采用薄层色谱法。**(Ch2020:HPLC)**
- 4.含量测定 ChP原料药的含量测定均采用**HPLC**法。双氢青蒿素片的含量测定采用分解后的UV法。**(Ch2020:HPLC)**



疟疾是由**疟原虫**引起的一种传染病，每年**全世界**死于疟疾的人数**约 250万**。寄生于人体的疟原虫有间日疟原虫、恶性疟原虫、三日疟原虫和卵形疟原虫四种，分别引起间日疟、恶性疟、三日疟和卵形疟。

在我国以间日疟和恶性疟为主，其他两种少见。疟原虫有独特的生活史，其不同发育阶段在生物学上存在明显差异，因而导致对不同抗疟药的敏感性不同，因此，必须了解疟原虫的生活史及抗疟药作用环节，以便根据防治的目的正确选择药物。



抗疟药（antimalarial drugs）作用于疟原虫生活史的不同环节，从而抑制或杀灭疟原虫。根据用药的目的，将抗疟药分为三类：

1. 主要用于控制症状的抗疟药

如磷酸氯喹、**硫酸奎宁**、磷酸咯萘啶、**青蒿素**、蒿甲醚、青蒿琥酯、本芴醇等）；

2. 主要用于控制复发和传播的药物（如磷酸伯氨喹等）；

3. 主要用于病因性预防的抗疟药（如乙胺嘧啶、磺胺类等）。



Ross证实蚊子是疟疾的传播媒介，  
为此获得1902年诺贝尔医学奖

- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1902



直至1880年法国学者Laveran  
才发现疟疾的病原体是疟原虫，  
为此获得1907年诺贝尔医学奖；

- The Nobel prize in  
physiology or medicine  
1907





2015年10月8日，中国科学家屠呦呦获2015年诺贝尔生理学或医学奖，成为第一个获得诺贝尔自然科学奖的中国人。



多年从事中药和中西药结合研究的屠呦呦，创造性地研制出抗疟新药——青蒿素和双氢青蒿素，获得对疟原虫100%的抑制率，为中医药走向世界指明一条方向。





# 第一节

## 喹啉类药物的分析

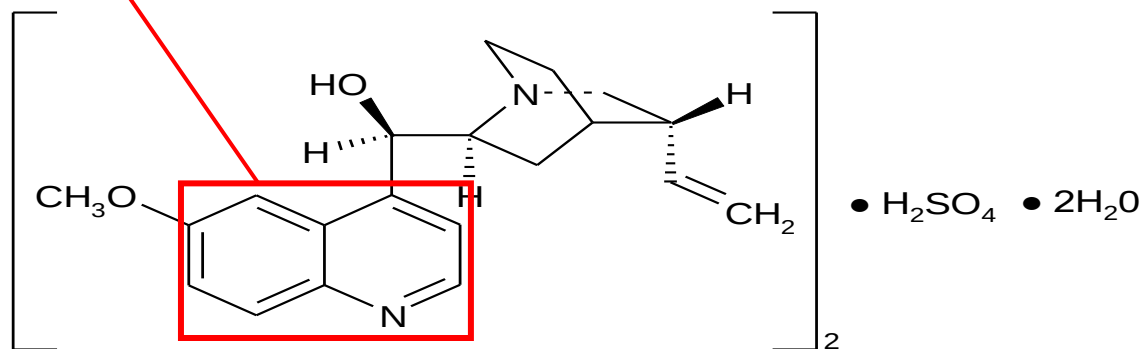


喹啉类药物分子结构中含有吡啶与苯稠合而成的喹啉杂环，环上杂原子的反应性能基本与吡啶相同。

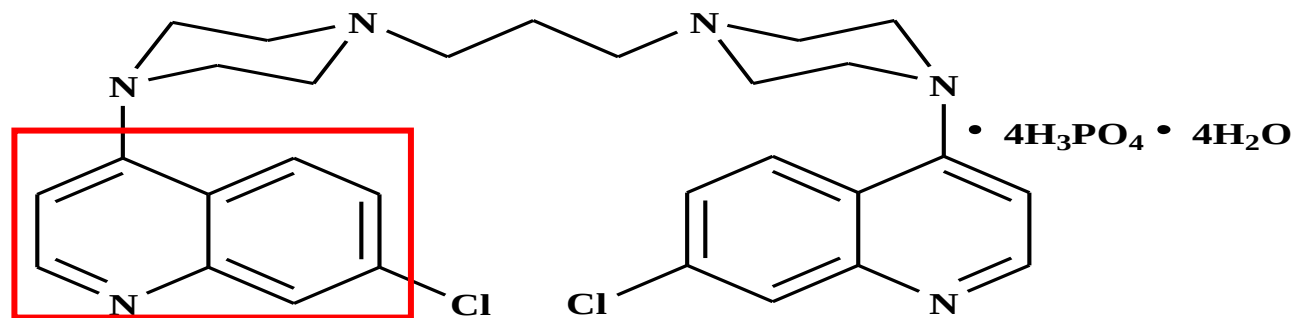
典型药物 **硫酸奎宁**、二盐酸奎宁、磷酸氯喹、磷酸哌喹、磷酸咯萘啶和磷酸伯氨喹（表12-1）



# 一、喹啉类药物的基本结构与主要性质



硫酸奎宁 Quinine Sulfate



磷酸哌嗪 Piperazine Phosphate





## 磷酸氯喹

# Chloroquine Phosphate



# 磷酸咯萘啶

# Malaridine Phosphate



## 磷酸伯氨喹

# Primaquine Phosphate

- 喹啉类药物分子结构中含有**吡啶与苯稠合而成的喹啉杂环**，环上杂原子的反应性能基本与**吡啶**相同。



# (一) 典型药物的结构与物理性质

## 喹啉类药物的物理性质、鉴别、检查及含量测定

| 药物名称                           | 物理性质                                                                                                                        | 鉴别                                                  | 检查                                                  | 含量          |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| <b>硫酸奎宁</b><br>Quinine Sulfate | 白色细微的针状结晶，轻柔，易压缩；<br>无臭；遇光渐变色；水溶液显中性反应。<br>在三氯甲烷-无水乙醇（2：1）中易溶，在水、乙醇、三氯甲烷或乙醚中微溶。<br>$[\alpha]_D$ （0.1mol/L HCl溶液）-237°至-244° | 1. 荧光反应；<br>2. <b>绿奎宁反应</b> ；<br>3. 氯化钡反应；<br>4. IR | ①酸度；②三氯甲烷-无水乙醇不溶物；③ <b>其他金鸡纳碱（TLC）</b> ；④干燥失重；⑤炽灼残渣 | <b>非水滴定</b> |



## 喹啉类药物的物理性质、鉴别、检查及含量测定

| 药物名称                                | 物理性质                                                                                                                        | 鉴别                                          | 检查                                                           | 含量   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|
| 二盐酸奎宁<br>Quinine<br>Dihydrochloride | 白色粉末；无臭，味极苦；遇光渐变色；水溶液显酸性反应。在水中极易溶解，在乙醇中溶解，在三氯甲烷中微溶，在乙醚中极微溶解。<br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> ( 0.1mol/L HCl溶液 )<br>-223°至-229° | 1. 荧光反应；<br>2. 绿奎宁反应；<br>3. IR；<br>4. 氯化物反应 | ①酸度；<br>②硫酸盐；<br>③其他金鸡纳碱 ( TLC )；<br>④干燥失重；<br>⑤炽灼残渣；<br>⑥钡盐 | 非水滴定 |





## 喹啉类药物的物理性质、鉴别、检查及含量测定

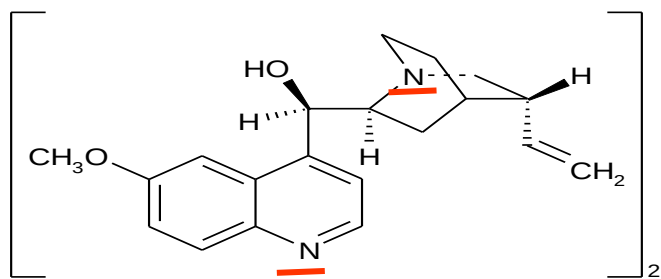
| 药物名称                             | 物理性质                                                         | 鉴别                                           | 检查                                                 | 含量          |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|
| 磷酸哌喹<br>Piperaquine<br>Phosphate | 类白色至浅黄色的结<br>晶性粉末；遇光易变<br>色。<br>在水中微溶，在无水<br>乙醇或二氯甲烷几乎<br>不溶 | 1. 硫氰酸铵反应；<br>2. HPLC；<br>3. IR；<br>4. 磷酸盐反应 | ① 酸度；<br>② <b>有关物质</b><br><b>( HPLC )</b> ；③<br>水分 | <b>HPLC</b> |



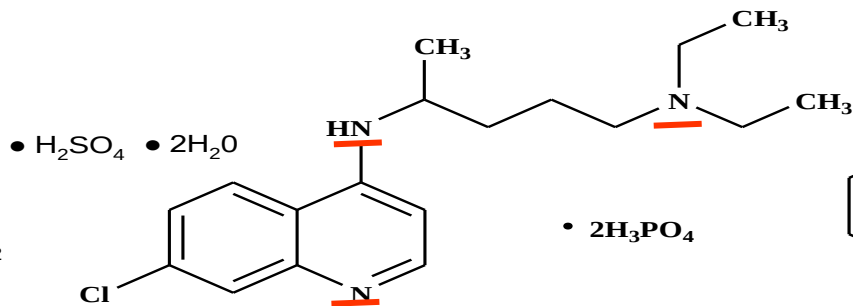
## (二) 主要化学性质

### 1. 碱性

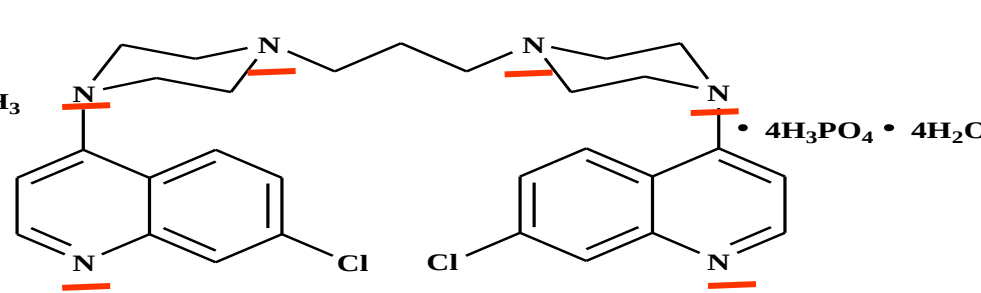
奎宁为**二元生物碱**，其中奎宁环上的氮原子的碱性较强（ $pK_a$  8.8），与强酸形成稳定的盐，奎宁和奎尼丁均与二元酸成盐，如与硫酸成盐；而喹啉环上的氮原子碱性较弱（ $pK_a$  4.2），不能与硫酸成盐。磷酸氯喹和磷酸伯氨喹为**三元生物碱**；磷酸咯萘啶为**五元生物碱**；磷酸哌喹为**六元生物碱**。



奎宁



氯喹



哌喹



## 2. 旋光性

喹啉类抗疟药基本都具有**手性**，硫酸奎宁为左旋体，其比旋度为 $-237^{\circ}$ 至 $-244^{\circ}$ ；二盐酸奎宁也为左旋体，其比旋度为 $-223^{\circ}$ 至 $-229^{\circ}$ 。而磷酸哌喹和磷酸咯萘啶**不具有手性**。

## 3. 荧光特性

硫酸奎宁和二盐酸奎宁在稀硫酸溶液中均显**蓝色荧光**。

## 4. 紫外吸收光谱特征

由于喹啉类药物分子结构中含有吡啶与苯稠合而成的喹啉杂环，具有**共轭体系**，可用紫外吸收光谱的特征鉴别该类药物。



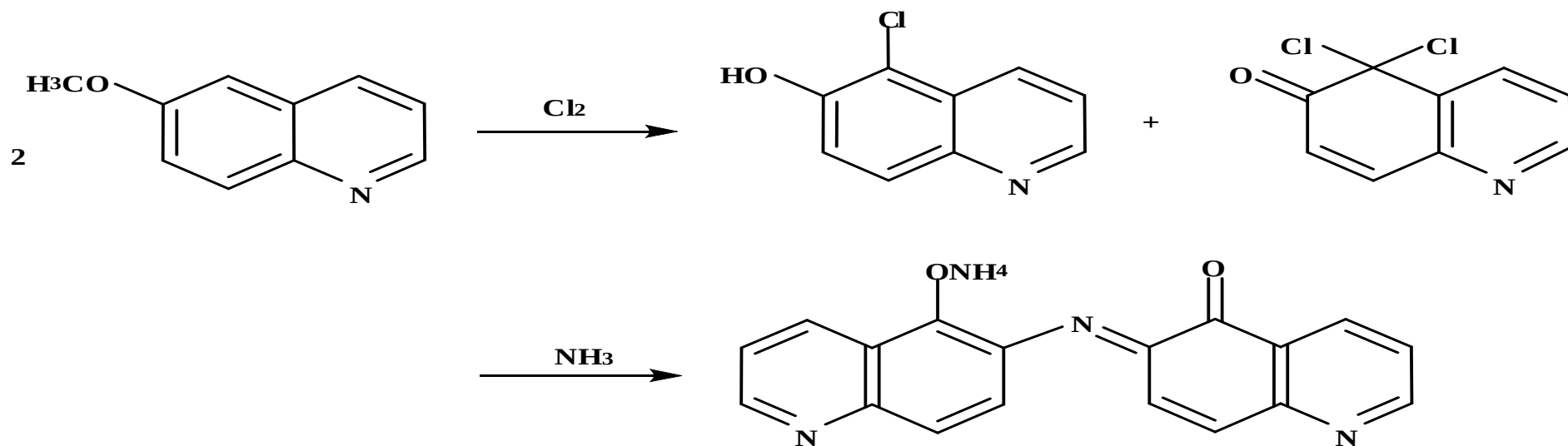
## 二、鉴别试验

- (一) 绿奎宁反应
- (二) 光谱特征
- (三) 无机酸盐



## (一) 绿奎宁反应

奎宁为6-位含氧喹啉衍生物，可以发生绿奎宁反应（Thalleioquin reaction）。反应基本机制是6-位含氧喹啉，经氯水（或溴水）氧化氯化，再以氨水处理缩合，生成绿色的二醌基亚胺的铵盐。  
 奎宁 + 溴（氯）水 + 氨水 → 绿色



硫酸奎宁和二盐酸奎宁的绿奎宁反应机制同上。取其水溶液，加溴试液0.2ml和氨试液1ml，即显翠绿色，加酸成中性变成蓝色，成酸性时则为紫红色。翠绿色可转溶于醇、三氯甲烷中而不溶于醚。因此ChP2020采用此反应鉴别硫酸奎宁和二盐酸奎宁。

ChP2020硫酸奎宁的绿奎宁反应鉴别：取本品约5mg，加水5ml溶解后，加溴试液3滴与氨试液1ml，即显翠绿色。



## (二) 光谱特征

### 1. 紫外吸收光谱特征

由于喹啉类药物分子结构中含有吡啶与苯稠合而成的喹啉杂环，具有**共轭体系**，可用紫外吸收光谱的特征鉴别该类药物。

ChP2020采用本法鉴别磷酸氯喹、磷酸哌喹、磷酸咯萘啶和磷酸伯氨喹。

### 2. 荧光光谱特征

利用硫酸奎宁和二盐酸奎宁在**稀硫酸溶液中均显蓝色荧光**。

ChP2020硫酸奎宁的荧光鉴别：取本品约20mg，加水20ml溶解后，分取溶液10ml，加稀硫酸使成酸性，即显**蓝色荧光**。



### 3. 红外吸收光谱特征

硫酸奎宁、二盐酸奎宁、磷酸氯喹、磷酸哌喹、磷酸咯萘啶和磷酸伯氨喹在ChP2020中均采用红外光谱的方法进行鉴别。

ChP2020硫酸奎宁的IR鉴别：

本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集488图）一致。





### (三) 无机酸盐 (自学)

1. 硫酸盐的鉴别反应

2. 氯化物的鉴别反应

3. 磷酸盐的鉴别反应

(1) +  $\text{AgNO}_3 \rightarrow \downarrow \text{黄}$  (溶于氨水和硝酸)

(2) + 氯化铵镁试液  $\rightarrow \downarrow \text{白}$

(3) + 钼酸铵 - 硝酸  $\rightarrow \downarrow \text{黄}$  (溶于氨水)



## 三、检查

### （一）硫酸奎宁的检查

ChP2020硫酸奎宁进行酸度、三氯甲烷-无水乙醇不溶物、**其他金鸡纳碱**、干燥失重、炽灼残渣的检查。

奎宁主要来源于金鸡纳树皮，在提取分离过程中除了得到奎宁外，还得到了奎宁丁、辛可宁和辛可尼定等其他金鸡纳碱。



## （一）硫酸奎宁的检查

**1. 酸度** 主要是在成盐过程中引入。

检查法：取本品0.20g，加水20ml溶解后，用酸度计进行测定，pH应为5.7~6.6。

**2. 三氯甲烷-乙醇中不溶物质** 制备过程中引入的醇中不溶性杂质或无机盐类等

检查法：取本品2.0g，加三氯甲烷-无水乙醇（2：1）混合溶液15ml，在50℃加热10分钟后，用称定重量的垂熔坩埚滤过，滤渣用上述混合溶液分5次洗涤，每次10ml，在105℃干燥至恒重，遗留残渣不得超过2mg。



### 3.其他金鸡纳碱 主要控制硫酸奎宁中的其他生物碱

采用HPLC或TLC中的主成分自身对照法或杂质对照品对照法进行检查。

**ChP2020硫酸奎宁 其他金鸡纳碱** 照**薄层色谱法** (通则0502) 试验。

**供试品溶液** 取本品，加稀乙醇溶解并稀释制成每1ml约含10mg 的溶液。

**对照溶液** 精密量取供试品溶液适量，用稀乙醇定量稀释制成每1ml 中约含50μg 的溶液。

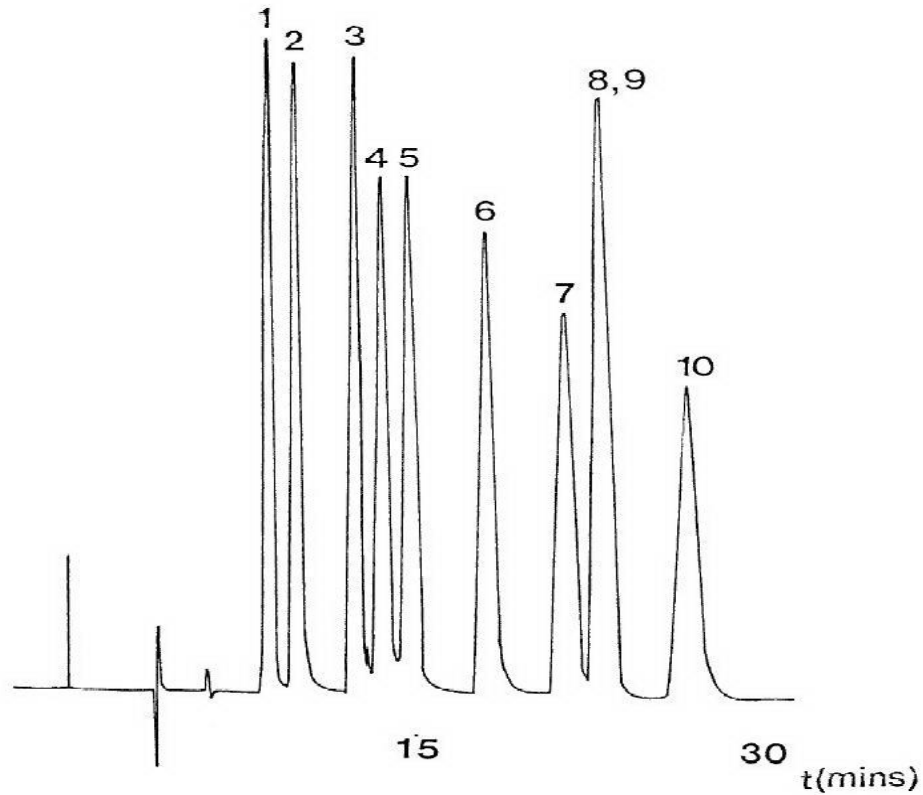
**色谱条件** 采用硅胶G 薄层板，以三氯甲烷 - 丙酮 - 二乙胺(5 : 4 : 1.25) 为展开剂。

**测定法** 吸取供试品溶液与对照溶液各5μl, 分别点于同一薄层板上，展开，微热使展开剂挥散，喷以**碘铂酸钾**试液使显色。

**限度** 供试品溶液如显杂质斑点，**与对照溶液的主斑点比较**，不得更深。



## BP2014 HPLC检查法



- 金鸡纳生物碱的HPLC分析系统适用性试验示意图

1-辛可宁 (cinchonine) ;  
2-辛可尼丁 (cinchonidine) ;  
3-二氢辛可宁 (dihydrocinchonine) ;  
4-二氢辛可尼丁 (dihydrocinchonidine) ;  
5-奎尼丁 (quinidine) ;  
6-奎宁 (quinine) ;  
7-二氢奎尼丁 (dihydroquinidine) ;  
8-二氢奎宁 (dihydroquinine) ;  
9-表奎尼丁 (epiquinidine) ;  
10-表奎宁 (epiquinine)



## (二) 磷酸咯萘啶的纯度检查

**ChP2020磷酸咯萘啶**进行酸度、水中不溶物、氯化物、**有关物质**、甲醛、四氢吡咯、干燥失重的检查。

磷酸咯萘啶（疟乃停）对疟原虫红细胞内期裂殖体有杀灭作用。与氯喹无交叉抗药性，临床上用于治疗抗氯喹株恶性疟和抢救脑型疟等凶险型疟疾。

磷酸咯萘啶在生产和贮藏过程中引入的**有关物质**，ChP2020 有关物质照高效液相色谱法（通则0512）测定。临用新制。

其中 对照溶液精密量取供试品溶液1ml, 置100ml 拭瓶中，用流动相A 稀释至刻度，摇匀。所以用的方法是？



## 四、含量测定—硫酸奎宁原料

### 硫酸奎宁的含量测定---非水碱量滴定法

硫酸奎宁具有生物碱的性质，很难在水溶液中用酸直接滴定。而在非水酸性介质中，碱性显著增强，即可以在冰醋酸或醋酐等酸性溶液中，用高氯酸滴定液直接滴定，以指示剂或电位法确定终点。

由于硫酸为二元酸，在水溶液中能进行二级解离，但在冰醋酸介质中，只能解离为 $\text{HSO}_4^-$ ，所以生物碱的硫酸盐在冰醋酸中只能滴定至硫酸氢盐。
$$(\text{BH}^+)_2 \cdot \text{SO}_4^{2-} + \text{HClO}_4 \rightarrow \text{BH}^+ \cdot \text{ClO}_4^- + \text{BH}^+ \cdot \text{HSO}_4^-$$

测定时还应注意生物碱分子结构中氮原子碱性的强弱，正确判断反应的摩尔比，以准确计算结果。



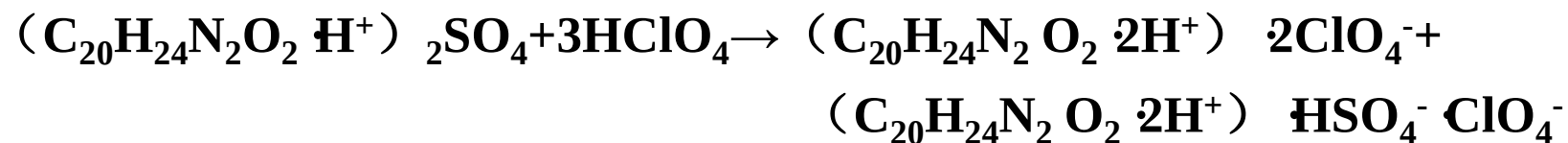
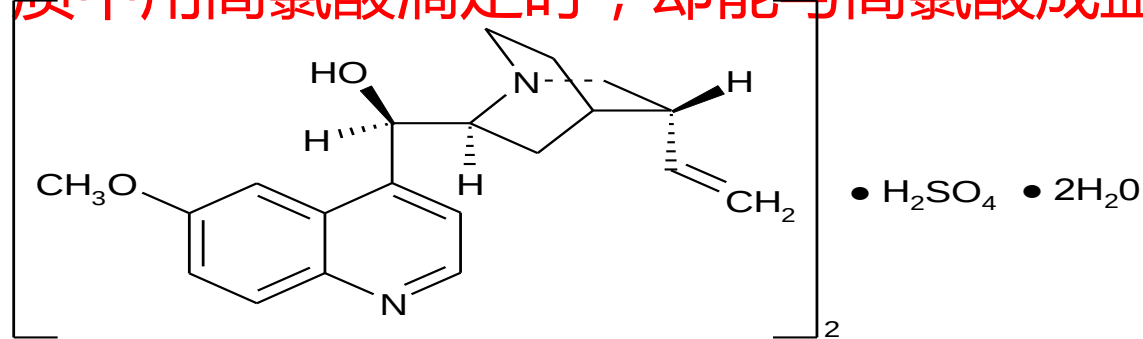
简述硫酸奎宁原料药和硫酸奎宁片含量测定消耗高氯酸滴定液的摩尔比为何不同？（P318）





ChP2020硫酸奎宁的含量测定法：取本品约0.2g，精密称定，加冰醋酸10ml溶解后，加醋酐5ml与结晶紫指示液1~2滴，用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液显蓝绿色，并将滴定的结果用空白试验校正。每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于24.90mg的  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ 。

- 奎宁为二元碱，**喹核氮可与硫酸成盐，喹啉环氮不与硫酸成盐，但在冰醋酸介质中用高氯酸滴定时，却能与高氯酸成盐。即：**



因此，1 mol 硫酸奎宁消耗3 mol 高氯酸滴定液。即其中的2 mol 奎宁结合4 mol 质子（1 mol 质子是硫酸提供的，其他3 mol 质子是由高氯酸提供的）。USP方法与本法相同。

硫酸奎宁（ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ） $_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  分子量：782.96，

硫酸奎宁（ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ） $_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  分子量  $782.96 - 2 \times 18.02 = 746.92$ ，

$$T_{T/A} = \frac{a}{t} \times C_T M_A = \frac{1}{3} \times 0.1 \times 746.92 = 24.90$$

所以 每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于24.90mg的  
（ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ） $_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 。

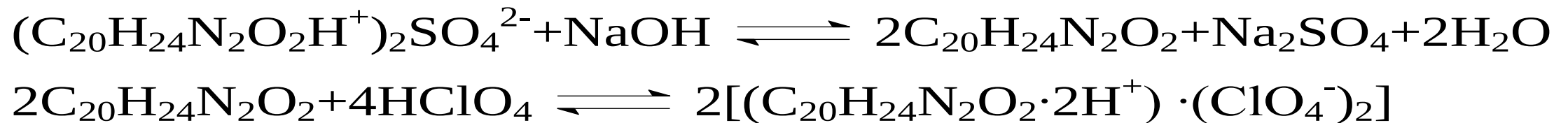


## 四、含量测定—硫酸奎宁片

ChP2020 硫酸奎宁片的含量测定法：取本品20片，除去包衣后，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于硫酸奎宁0.3g），置分液漏斗中。加氯化钠0.5g与0.1mol/L氢氧化钠溶液10ml，混匀，精密加三氯甲烷50ml，振摇10分钟，静置，分取三氯甲烷液，用干燥滤纸滤过，精密量取续滤液25ml，加醋酐5ml与二甲基黄指示液2滴，用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定至溶液显玫瑰红色，并将滴定结果用空白试验校正。每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于19.57mg的  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ 。



測定中1mol硫酸奎寧可轉化為2mol奎寧，每1mol奎寧消耗2mol高氯酸，故1mol硫酸奎寧消耗4mol高氯酸。反應式為：



$$T_{T/A} = \frac{a}{t} \times C_T M_A = \frac{1}{4} \times 0.1 \times 782.96 = 19.57$$

所以 每1ml高氯酸滴定液（0.1mol/L）相當於19.57mg的  
 $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。



显然其片剂分析与原料药有所不同。另外还应注意考察共存物的干扰，片剂中如有较多辅料，如硬脂酸盐、苯甲酸盐等，也消耗高氯酸滴定液，故应先用强碱溶液碱化，使之游离，经三氯甲烷提取分离后，再用高氯酸滴定液滴定。

- USP38-NF33硫酸奎宁片含量的HPLC测定法



鉴别试验：

(一) 绿奎宁反应 (6-位含氧) 奎宁 + 溴 (氯) 水 + 氨水 → 绿色

(二) 光谱特征 (紫外、荧光光谱特征, 红外)

利用硫酸奎宁和二盐酸奎宁在稀硫酸溶液中均显蓝色荧光。

(三) 无机酸盐 (盐酸、硫酸、磷酸盐)

检查：

硫酸奎宁 其他金鸡纳碱 薄层色谱法

含量测定：

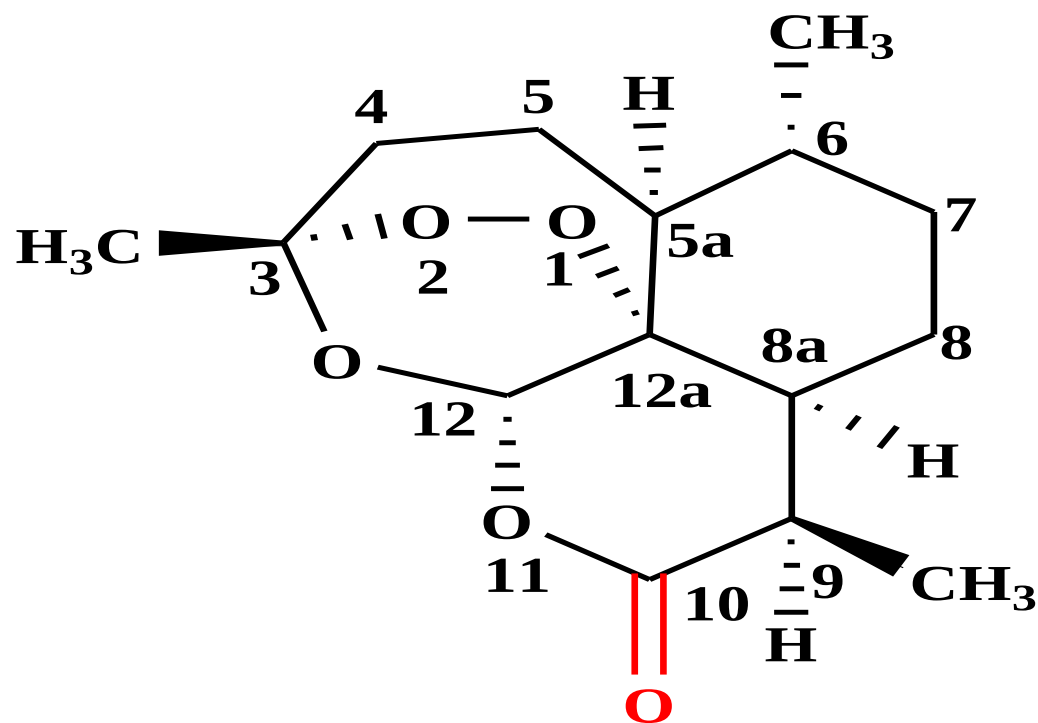
非水 注意摩尔比



## 第二节

# 青蒿素类药物的分析





(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*) -八氫-3,6,9-三甲基-3,12-氧桥-12*H*-吡喃并[4,3-*j*]-1,2-  
苯并二塞平-10 (3*H*) -酮

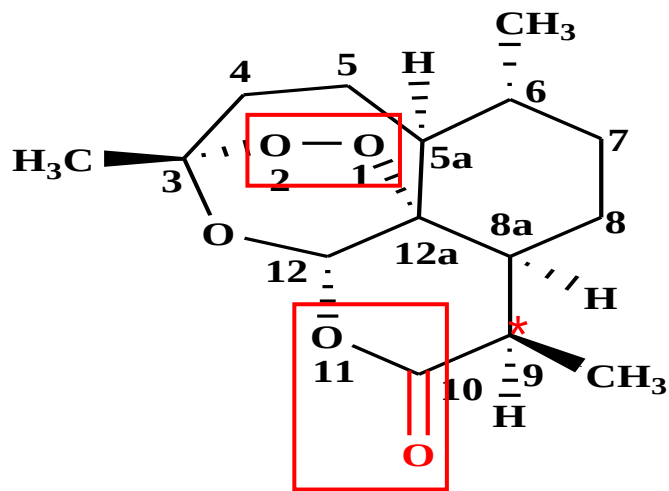




青蒿素（artemisinin）又名黄蒿素，是我国学者从菊科植物黄花蒿（*artemisia annua* L.）中提取分离得到的一个含过氧基团的新型倍半萜内酯。青蒿素是一种高效、速效、低毒的新型抗疟药。本品为脂溶性，易透过血脑屏障。在体内代谢很快，排泄也快，有效血药浓度维持时间短。主要用于耐氯喹的恶性疟，包括脑型疟的抢救。因有效血药浓度维持时间短，杀灭疟疾原虫不彻底，复燃率高达30%，与伯氨喹合用，可使复燃率降至10%。

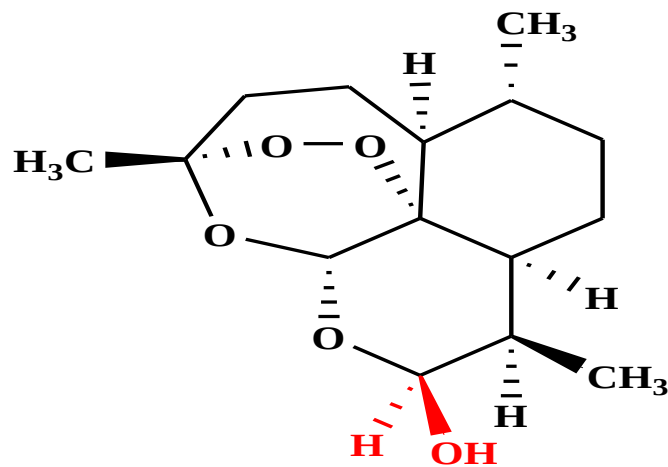


# 一、青蒿素类药物的基本结构与主要性质



青蒿素

Artemisine



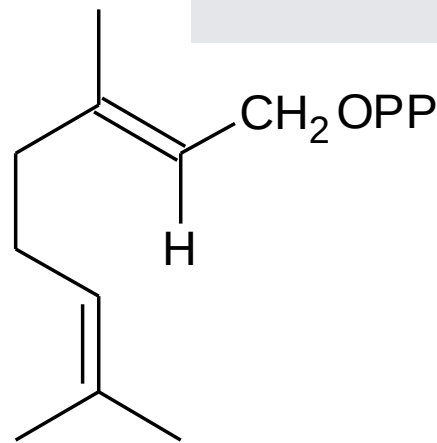
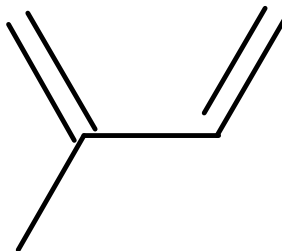
双氢青蒿素

Dihydroartemisinin

## 结构与主要性质

1. 过氧键---氧化性
2. 手性碳---旋光性
3. 内酯结构---水解性

萜的基本单位：异戊二烯或异戊烷，  
2个基本单位组成了单萜，3个组成倍  
半萜



## (一) 典型药物的结构与物理性质

### 青蒿素类药物的物理性质、鉴别、检查及含量测定

| 药物名称              | 物理性质                                                                                                   | 鉴别                                              | 检查                                   | 含量    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| 青蒿素<br>Artemisine | 无色针状结晶。在丙酮、乙酸乙酯、三氯甲烷中易溶，在甲醇、乙醇、稀乙醇、乙醚及石油醚中溶解，在水中几乎不溶；在冰醋酸中易溶。熔点为150~153℃。 $[\alpha]_D$ （无水乙醇）+75°至+78° | 1. 碘化钾试液-淀粉；<br>2. 羟肟酸铁反应；<br>3. HPLC；<br>4. IR | 1. 有关物质（TLC）；<br>2. 干燥失重；<br>3. 炽灼残渣 | HPLC法 |



## 青蒿素类药物的物理性质、鉴别、检查及含量测定

| 药物名称                        | 物理性质                                                                     | 鉴别                           | 检查                                              | 含量    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-------|
| 双氢青蒿素<br>Dihydroartemisinin | 白色或类白色结晶性粉末或无色针状结晶；无臭。在丙酮中溶解，在甲醇或乙醇中略溶，在水中几乎不溶。<br>熔点为145 ~ 150℃，熔融时同时分解 | 1. TLC；<br>2. HPLC；<br>3. IR | 1. 有关物质（TLC）；<br>2. 干燥失重；<br>3. 炽灼残渣；<br>4. 重金素 | HPLC法 |



## (二) 主要化学性质

### 1. 氧化性

由于青蒿素类是具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物，这类化合物具有氧化性。

### 2. 旋光性

青蒿素类药物都均有旋光性，均为右旋体药物。青蒿素其比旋度为  $+75^{\circ}$  至  $+78^{\circ}$ 。蒿甲醚其比旋度为  $+168^{\circ}$  至  $+173^{\circ}$ 。



### 3.水解反应

青蒿素结构中由于有内酯，在碱性条件下，发生水解，但其他药物由于母核中没有内酯，没法发生水解。

### 4. UV吸收特性

由于青蒿素类药物分子结构中母核，不具有共轭体系，其紫外吸收光谱的主要是末端吸收。但C-10由于取代基的不同具有一定吸收特征。



## 二、鉴别试验

### (一) 呈色反应

1. 碘化钾试液-淀粉反应 ( 过氧桥的氧化反应 )
2. 羟肟酸铁反应 ( 内酯结构 )

### (二) 吸收光谱特征 ( 红外、紫外 )

### (三) 色谱法 ( HPLC,TLC



## (一) 呈色反应

### 1. 碘化钾试液-淀粉反应 ( 过氧桥的氧化反应 )

由于青蒿素类是具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物，这类化合物具有氧化性。在酸性条件能将 $I^-$ 氧化成 $I_2$ 与淀粉指示液，生成蓝紫色。

ChP2020青蒿素的鉴别：取本品约5mg，加无水乙醇0.5ml溶解后，加碘化钾试液0.4ml，稀硫酸2.5ml与淀粉指示液4滴，立即呈紫色。

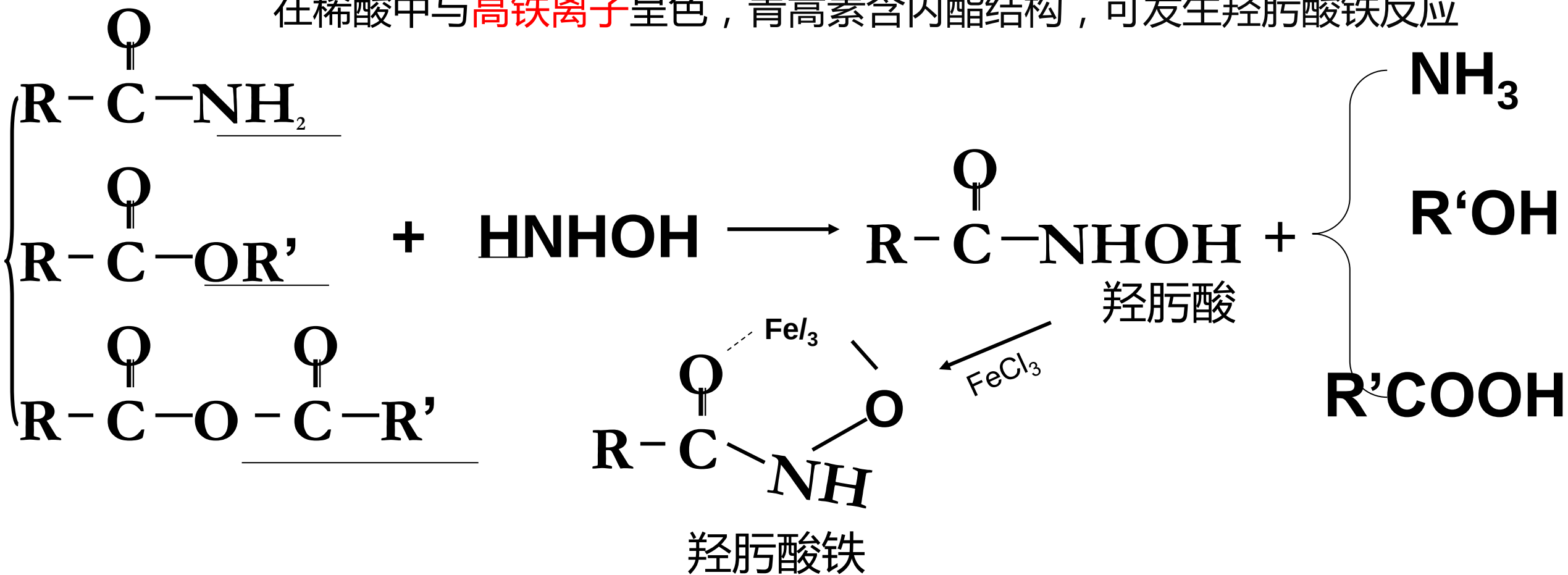
双氢青蒿素片的鉴别：取本品的细粉适量（约相当于双氢青蒿素20mg），加无水乙醇2ml使双氢青蒿素溶解，滤过，滤液中加碘化钾试液2ml与稀硫酸4ml，摇匀，加淀粉指示液数滴，溶液即显蓝紫色。





## 2. 羟肟酸铁反应

羧酸衍生物和一些酯类（内酯）化合物在碱性条件与羟胺作用，生成羟肟酸；  
在稀酸中与高铁离子呈色，青蒿素含内酯结构，可发生羟肟酸铁反应



ChP2020青蒿素的鉴别：取本品约5mg，加无水乙醇0.5ml溶解后，加**盐酸羟胺**试液0.5ml与氢氧化钠试液0.25ml，置水浴中微沸，放冷后，加盐酸2滴和三氯化铁试液1滴，立即显**深紫红色**。



## (二) 吸收光谱特征

### 1. 红外吸收光谱特征

青蒿素类抗疟原料药在ChP2020中均采用红外光谱的方法进行鉴别。要求所得的红外光吸收图谱应与对照的图谱一致。但是制剂的红外光吸收图谱鉴别须经提取分离，残渣干燥后，进行红外光吸收图谱与对照的图谱比较。

ChP2020青蒿琥酯片的鉴别：取本品的细粉适量（约相当于青蒿琥酯0.1g），加15ml丙酮振摇使溶解，滤过，滤液挥干，残渣用硅胶为干燥剂减压干燥。照红外分光光度法（通则0402）测定，本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱（光谱集221图）一致。



## 2. 紫外吸收光谱特征

- 由于青蒿素类药物分子结构中母核，不具有共轭体系，其紫外吸收光谱的主要是**末端吸收**。但C-10由于取代基的不同具有一定吸收特征。ChP2020**均未采**用本法鉴别所收载青蒿素类药物。



### (三) 色谱法

**高效液相色谱：** 利用比较供试品溶液主峰与对照品溶液主峰的**保留时间**（ $t_R$ ）是否一致

**薄层色谱法：** 比较供试品溶液所显主斑点的位置和颜色与对照品溶液主**斑点的位置和颜色**是否相同进行鉴别。

HPLC法一般都规定在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的**保留时间一致**。青蒿素类抗疟原料药在ChP2020中均采用HPLC的方法进行鉴别。但制剂中也有采用TLC法进行鉴别。



ChP2020双氢青蒿素片的鉴别：取本品的细粉适量（约相当于双氢青蒿素20mg），加二氯甲烷10ml，振摇，使双氢青蒿素溶解，滤过，滤液蒸发至约2ml，作为供试品溶液；另取双氢青蒿素对照品，加二氯甲烷制成每1ml中含10mg的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法试验，吸取上述两种溶液各10 $\mu$ l，分别点于同一硅胶G薄层板上，以甲苯-丙酮-冰醋酸（90：10：2）为展开剂，展开，晾干，喷以2%香草醛硫酸溶液，供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液的主斑点一致。



### 三、检查

目前青蒿素的制备仍以天然药材分离提取为主，并用于其衍生药物的生产，所以药品中通常都存在结构类似的有关物质。主要通过TLC和HPLC进行检查控制。

**ChP2020青蒿素有关物质检查:**照高效液相色谱法（通则0512）测定。

**限度** 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，**杂质 I** (相对保留时间约为0.80) 校正后的峰面积（校正因子为0.027）**不得大于对照溶液主峰面积的0.15 倍** (0.15%)，**相对保留约为0.10 处的杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的2 倍** (2.0%)，**其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.3 倍** (0.3%)，**各杂质峰面积的和**（杂质1 按校正后的峰面积计算）**不得大于对照溶液主峰面积的2.5倍** (2.5%)，小于灵敏度溶液主峰面积的色谱峰忽略不计。



## 四、含量测定

目前青蒿素类原料药物ChP2020中均采用HPLC法进行含量测定，双氢青蒿素片中采用水解后用UV测定法(ChP2020已改高效)。

**ChP2020青蒿琥酯含量测定** 照高效液相色谱法（通则0512）测定。

**对照品溶液** 取青蒿琥酯对照品适量，精密称定，加乙腈溶解并定址稀释制成每1ml 中约含4mg 的溶液。

**供试品溶液、系统适用性溶液、色谱条件与系统适用性要求**见有关物质项下。

**测定法** 精密量取供试品溶液与对照品溶液注入液相色谱仪，记录色谱图。按**外标法**以峰面积计算。





## 有关物质项下

**供试品溶液** 取本品约40mg, 精密称定, 置10ml 量瓶中, 加乙腈溶解并稀释至刻度, 摇匀。

**系统适用性溶液** 取双氢青蒿素对照品与青蒿素对照品各10mg, 置同一10ml 量瓶中, 加乙腈溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为混合杂质对照品溶液; 另取青蒿琥酯对照品10mg, 置10ml 量瓶中, 加混合杂质对照品溶液1ml, 加乙腈适量溶解并稀释至刻度, 摇匀。

**色谱条件** 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂[Phenomenex Luna C18 (2), 4.6mm×100mm, 3μm或效能相当的色谱柱]; 以乙腈-磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二钾1.36g, 加水900ml溶解, 用磷酸调节pH至3.0, 加水至1000ml)(44:56)为流动相; 流速为每分钟1.0 ml, 柱温30℃; 检测波长为216nm。进样体积20 μl。

**系统适用性要求** 系统适用性溶液色谱图中, 青蒿琥酯峰(保留时间约为9分钟)、两个双氢青蒿素峰与青蒿素峰的相对保留时间分别约为1.0、0.58、0.91和1.30。双氢青蒿素第二个色谱峰的峰高与双氢青蒿素第二个色谱峰和青蒿琥酯峰之间的谷高比应大于5.0。



## 环状倍半萜结构

### 鉴别试验

#### (一) 呈色反应

1. 碘化钾试液-淀粉反应 ( 过氧桥的氧化反应 )

2. 羟肟酸铁反应 ( 内酯结构 )

#### (二) 吸收光谱特征 ( 红外、紫外 ( ChP没收录 ) )

#### (三) 色谱法 ( HPLC,TLC )

### 检查

主要通过TLC和HPLC进行检查控制。

### 含量测定

主要采用HPLC进行





隨身課堂

《药物分析》

# 喹啉及青蒿素类抗疟药物的分析

敬请关注下一节内容

莨菪烷类抗胆碱药物的分析

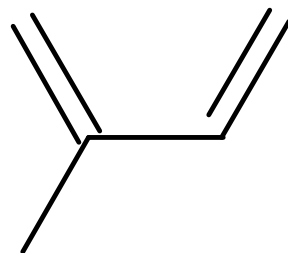


## 结构与分类

Wallach **异戊二烯** 法则

|            |          |     |        |
|------------|----------|-----|--------|
| 单萜         | 2        | 10  | 挥发油    |
| <b>倍半萜</b> | <b>3</b> | 15  | 挥发油    |
| 二萜         | 4        | 20  | 树脂、植物醇 |
| 二倍半萜       | 5        | 25  | 海绵、地衣  |
| 三萜         | 6        | 30  | 皂苷、树脂  |
| 四萜         | 8        | 40  | 植物胡萝卜素 |
| 多萜         | >8       | >40 | 橡胶     |

**萜**：异戊二烯或异戊烷以各种方式连接



甲戊二羧酸衍生且开链分子式符合  $(C_5H_8)_n$  通式的化合物及其衍生物。

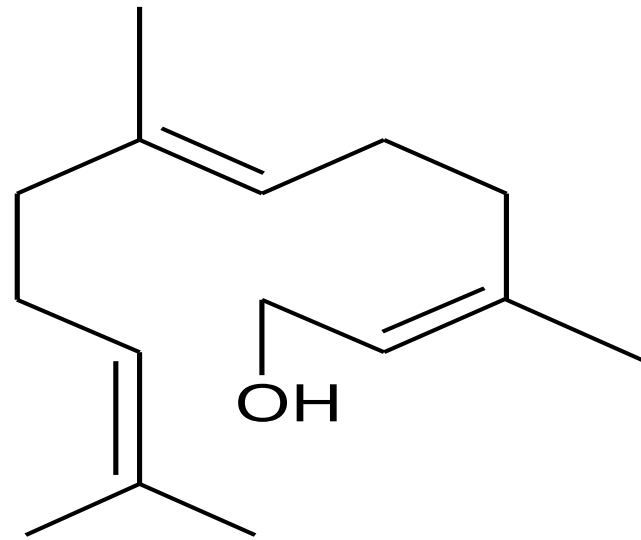


# 一、萜类

## (二) 结构与分类

### 2. 倍半萜

#### (1) 开链倍半萜



金合欢醇

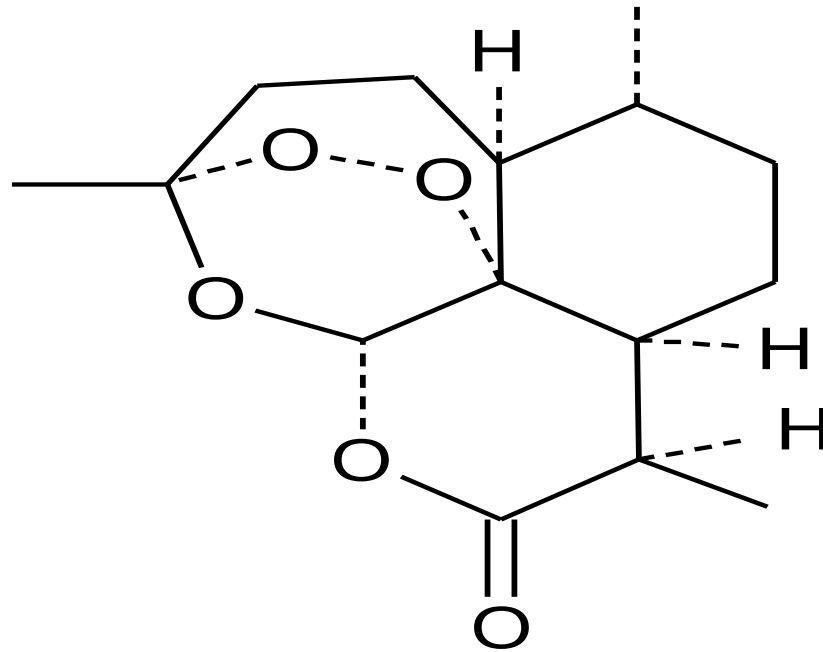


# 一、萜类

## (二) 结构与分类

### 2. 倍半萜

#### (2) 环状倍半萜



双氢青蒿素

